A fej-nyaki daganatok pre- és posztterápiás képalkotó vizsgálatok pontosságának meghatározása, különös tekintettel a HPV-asszociált szájgarat rákokra

Doktori tézisek

Dr. Horváth Angéla

Károly Rácz Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola
Semmelweis Egyetem

Témavezető:	Dr. Dános Kornél, Ph.D. egyetemi docens
Hivatalos bírálók:	Dr. Burián András, Ph.D., egyetemi tanársegéd
	Dr. Végh Dániel, Ph.D., egyetemi adjunktus
Bíráló vizsgabizottság elnöke:	Prof. Dr. Lakatos Péter, Ph.D., egyetemi tanár, MTA doktora
Bíráló vizsgabizottság tagjai:	Dr. Sztanó Balázs, Ph.D., egyetemi docens
	Dr. Mühl Dorottya, Ph.D., klinikai szakorvos

Budapest
2026

1. Bevezetés

A fej-nyaki laphámrákok közé a szájüreg, a szájgarat, az algarat és a gége nyálkahártyájából kiinduló rosszindulatú daganatok tartoznak. Magyarországon e betegségcsoport jelentősége különösen nagy, mivel előfordulásuk és mortalitásuk nemzetközi összehasonlításban is magas. A korai felismerés, a pontos diagnosztika, a megfelelő staging és a kezelés utáni követés ezért kiemelt klinikai jelentőségű.

A fej-nyaki daganatok kimenetelét a diagnóziskori stádium, a primer tumor lokalizációja, a nyaki nyirokcsomó-státusz és a tumor biológiai viselkedése alapvetően meghatározza. A klasszikus kockázati tényezők közül a dohányzás és az alkoholfogyasztás a legfontosabbak; ezek önállóan és egymást erősítve növelik a daganatképződés kockázatát, és gyakran előrehaladottabb, biológiailag agresszívebb daganatokhoz társulnak.

Az utóbbi évtizedekben a fej-nyaki onkológiában egyre nagyobb jelentőséget kapott a humán papillomavírushoz társuló szájgarati laphámrák. A HPV-pozitív szájgarati daganat biológiailag és klinikailag is eltér a klasszikus, dohányzás- és alkoholfogyasztás-asszociált betegségtől. Gyakrabban fordul elő fiatalabb, jobb általános állapotú betegeknél, sokszor kis primer tumor mellett nagy, cisztikus nyaki nyirokcsomóáttéttel jelentkezik, ugyanakkor általában jobb terápiás válasszal és kedvezőbb prognózissal jár.

A képalkotás pontosságának klinikai jelentőségét az adja, hogy eredményei közvetlenül befolyásolják a terápiás tervet. A primer tumor kiterjedésének és a nyaki nyirokcsomó-státusznak a pontos megítélése meghatározza a műtéti radikalitást, továbbá az elektív vagy terápiás nyaki disszekció szükségességét. A pontos diagnosztika egyik legfontosabb

feladata ezért az, hogy az onkológiai biztonság fenntartása mellett hozzájáruljon a szükségtelen beavatkozások elkerüléséhez.

Az FDG-PET/CT a fej-nyaki daganatok kezelés előtti kivizsgálásában, a kezelés utáni állapot megítélésében és a terápiás válasz értékelésében egyaránt fontos szerepet tölt be. A kezelés előtti PET/CT-ből származtatott metabolikus paraméterek - így a SUVmax, a metabolikus tumorvolumen (MTV) és a teljes laesiós glikolízis (TLG) - a tumor anyagcsere-aktivitását és metabolikus tumorterhelését jellemzik. Ezek a paraméterek prognosztikai és prediktív információt hordozhatnak, továbbá kapcsolatban állhatnak a tumor immunológiai sajátosságaival, például a PD-L1-expresszióval.

2. Célkitűzések

A disszertáció a fej-nyaki daganatos betegút több fontos pontját vizsgálta: a beteg orvoshoz fordulásának időszakát, a műtét előtti nyaki staging pontosságát, a kezelés utáni PET/CT diagnosztikus értékét, valamint a PET/CT metabolikus paramétereinek prognosztikai, prediktív és immunbiológiai jelentőségét.

1. A magyarországi fej-nyaki daganatos betegek betegkéslekedésének meghatározása, valamint annak vizsgálata, hogy a késlekedés befolyásolja-e a túlélést, illetve eltér-e p16-pozitív és p16-negatív szájgarati daganatokban.
2. A preoperatív diagnosztikus kivizsgálás - CT, MRI, ultrahang és vékonytű-aspirációs citológia - pontosságának értékelése a nyaki nyirokcsomóáttétek kimutatásában, a végleges szövettani eredménnyel összevetve.
3. A kemoirradiációt követő FDG-PET/CT diagnosztikus teljesítményének vizsgálata a reziduális nyaki nyirokcsomóáttétek kimutatásában, különös tekintettel a p16-státusz szerinti különbségekre.
4. A staging FDG-PET/CT-ből származtatott metabolikus paraméterek, a PD-L1-expresszió, valamint a p16/HPV státusz közötti összefüggések vizsgálata szájgarati laphámrákban, továbbá e paraméterek prognosztikai és prediktív szerepének értékelése.

3. Módszerek

A disszertáció három retrospektív és egy prospektív klinikai vizsgálaton alapult. A vizsgálatok a Semmelweis Egyetem Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinikáján diagnosztizált és kezelt fej-nyaki laphámrákos betegek adataira épültek. A beteganyag a szájüregi, szájgarati, algarati és gégeeredetű laphámrákokat foglalta magában, míg a negyedik vizsgálat kizárólag szájgarati laphámrákos betegekre fókuszált. A tumorstádium meghatározása a UICC TNM klasszifikáció 7. kiadása alapján történt. A vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte SE IKEB 105/2014 számon.

3.1. Betegkéslekedés

A betegkéslekedés klinikai jelentőségének vizsgálatához a 2012 és 2017 között klinikánkon szájüregi, szájgarati, algarati vagy gégeeredetű laphámrákkal diagnosztizált betegek dokumentációját értékeltük retrospektív módon. Kizárásra kerültek a más fej-nyaki régióból kiinduló daganatok, az ismeretlen primer tumorok, a korábban fej-nyaki daganat miatt kezelt betegek, valamint azok az esetek, amelyekben a diagnózis nem intézményünkben született. Betegkéslekedés alatt a tünetek megjelenése és az első orvosi vizsgálat között eltelt időt értettük.

3.2. Preoperatív nyaki staging

A preoperatív nyaki staging pontosságának elemzéséhez a 2012 és 2017 között klinikánkon szövettanilag igazolt fej-nyaki laphámrákkal kezelt, primer tumorreszekción és nyaki disszekción átesett betegek adatait dolgoztuk fel retrospektív módon. Kizárásra kerültek a korábban kezelt, salvage műtéten átesett, más intézményből referált, ismeretlen primer tumorú vagy más régióból kiinduló esetek. A preoperatív staging során CT-, MRI-

vagy ultrahangvizsgálat történt, gyanús nyirokcsomó esetén ultrahangvezérelt vékonytű-aspirációs citológiai vizsgálattal. A klinikai nyaki státuszt a fizikális vizsgálat, a képalkotó eredmények és a citológiai vizsgálat alapján határozták meg, majd ezt a nyaki disszekció végleges szövettani eredményével hasonlítottuk össze.

3.3. Kemoirradiáció utáni PET/CT

A kemoirradiációt követő PET/CT diagnosztikus értékének meghatározásához nyaki nyirokcsomóáttétes fej-nyaki laphámrákos betegeket elemeztünk prospektív módon, akik definitív kemoirradiációban részesültek, majd intézményi FDG-PET/CT restaging vizsgálatuk történt. A PET/CT-pozitív nyaki esetek salvage nyaki disszekción estek át és a rezekált nyirokcsomókat szövettanilag értékeltük a viabilis metasztatikus tumor igazolására vagy kizárására. PET/CT-negatív esetekben legalább kétéves klinikai és képalkotó utánkövetés alapján határoztuk meg az álnegatív és valódi negatív eredményeket.

A PET/CT vizsgálatok standard intézményi protokoll szerint, éhgyomri állapotban, intravénás 18F-FDG beadását követően történtek. A leletezés során az FDG-felvételt az anatómiai CT-eltérésekkel és a klinikai adatokkal együtt értékeltük, különös tekintettel a poszterápiás gyulladásos eltérések elkülönítésére.

3.4. PET/CT metabolikus paraméterek, PD-L1 és HPV/p16 státusz

A PET/CT metabolikus paraméterei, a PD-L1-expresszió és a p16/HPV státusz közötti összefüggések vizsgálatához a 2017 és 2024 között klinikánkon újonnan diagnosztizált szájgarati laphámrákos betegek kezelés előtti FDG-PET/CT vizsgálatait és tumorbiológiai adatait elemeztük retrospektív módon. A beválasztás feltétele az intézményi diagnózis és a

kezelés előtti staging FDG-PET/CT vizsgálat volt. Kizárásra kerültek azok az esetek, amelyekben a PET/CT vagy a szövettani feldolgozás nem intézményünkben történt, korábbi fej-nyaki onkológiai kezelés szerepelt az anamnézisben, a primer tumor mérete nem volt megfelelő a PET-alapú metabolikus méréshez, a PD-L1- vagy p16-festés nem volt értékelhető, illetve a daganat szövettanilag nem laphámráknak felelt meg.

A tumorokból p16 immunhisztokémiai vizsgálat történt, p16-pozitív esetekben pedig HPV DNS kimutatást végeztünk real-time PCR módszerrel. A PD-L1-expressziót tumorsejt-arány pontszámként (TPS) és kombinált pozitivitási pontszámként (CPS) értékeltük. A PET/CT metabolikus kiértékelése során a primer tumorra, a nyaki metasztázisokra és a teljes tumorterhelésre külön volumetrikus paramétereket határoztunk meg; a térfogati kijelölés fix SUV-küszöb alkalmazásával és manuális korrekcióval történt.

3.5. Statisztikai feldolgozás

A változók eloszlását normalitásvizsgálatokkal és leíró statisztikával elemeztük. Mivel a változók többsége nem követett normáleloszlást, elsősorban nemparaméteres próbákat alkalmaztunk. A csoportok összehasonlítása Mann-Whitney U-próbával és Kruskal-Wallis-próbával, a kategorikus változók elemzése khi-négyzet-próbával vagy Fisher-féle egzakt teszttel történt. A változók közötti kapcsolatokat Spearman-féle rangkorrelációval vizsgáltuk. A diagnosztikus teljesítmény értékeléséhez szenzitivitást, specificitást, pozitív és negatív prediktív értéket számoltunk. A túlélést Kaplan-Meier-módszerrel, log-rank teszttel, valamint uni- és multivariáns Cox-regresszióval, a kezelésre adott válasz prediktorait

logisztikus regressziós modellekkel vizsgáltuk. A szignifikanciahatár $p<0,05$ volt.

4. Eredmények

4.1. Betegkéslekedés

A vizsgálatba 236 fej-nyaki laphámrákos beteg került bevonásra. A teljes betegpopulációban az átlagos betegkéslekedés 17,57 hétnek, a medián betegkéslekedés 9,5 hétnek bizonyult. A betegkéslekedés szignifikánsan különbözött a primer tumor lokalizációja szerint. A leghosszabb késlekedési időt a gégedaganatos betegek körében észleltük, ezen belül is a szupraglottikus daganatok esetén volt a legmagasabb a medián késlekedés (17,5 hét), amelyet a glottikus (15 hét) és transglottikus (13 hét) tumorok követtek. A szájüregi és szájgarati daganatos betegek ezzel szemben rövidebb idő után fordultak orvoshoz (medián: 8 hét).

A túlélés szignifikánsan különbözött a primer tumor lokalizációja szerint, ugyanakkor a betegkéslekedés kvartilisei alapján nem igazolódott szignifikáns túlélési különbség. Multivariáns Cox-regresszióban a stádium szignifikáns túlélési prediktornak bizonyult, a betegkéslekedés azonban nem. Szájgarati daganatokban a p16-pozitív és p16-negatív betegek medián késlekedése azonos volt (8 hét), ugyanakkor p16-pozitív esetekben lényegesen gyakoribb volt a nyaki terime mint első panasz.

4.2. Preoperatív nyaki staging

A preoperatív staging pontosságának vizsgálatába 62 beteg került bevonásra. A képalkotóval negatívnak ítélt nyakak 26,1%-ában a végleges szövettan mégis nyaki áttétet igazolt, míg a radiológiailag pozitív esetek 17,1%-a patológiailag negatívnak bizonyult. A képalkotók szenzitivitása 82,8%,

specificitása 73,9%, pozitív prediktív értéke 82,8%, negatív prediktív értéke 73,9% volt.

Az FNAC pozitív eredménye kifejezetten megbízhatónak bizonyult: a specificitás és a pozitív prediktív érték egyaránt 100% volt. Ugyanakkor a negatív FNAC nem zárta ki biztonsággal az áttétet, mivel az FNAC-negatív esetek 33,3%-ában szövettanilag mégis nyaki metasztázis igazolódott. Az FNAC szenzitivitása 81,8%, negatív prediktív értéke 66,6% volt. A multidiszciplináris onkoteam által meghatározott klinikai cN0 státusz mellett is 30,3%-os álnegatív arány igazolódott.

4.3. Kemoirradiáció utáni PET/CT

A prospektív vizsgálatba 58 nyaki nyirokcsomóáttétes fej-nyaki laphámrákos beteg került bevonásra. A teljes betegpopulációban a kezelés utáni FDG-PET/CT szenzitivitása 94%, specificitása 83%, pozitív prediktív értéke 70%, negatív prediktív értéke 97% volt. A p16-negatív csoportban a diagnosztikus mutatók kiegyensúlyozottabbak voltak (szenzitivitás 93%, specificitás 80%, pozitív prediktív érték 81%, negatív prediktív érték 92%).

A p16-pozitív szájgarati daganatokban a szenzitivitás és a negatív prediktív érték 100% volt, ugyanakkor a pozitív prediktív érték lényegesen alacsonyabbnak bizonyult (43%). A PET/CT-pozitív betegek túlélése szignifikánsan rosszabb volt, mint a PET/CT-negatív betegeké. A valódi pozitív esetek túlélése szintén szignifikánsan rosszabb volt a valódi negatív esetekhez képest, míg a valódi negatív és az álpozitív esetek között nem igazolódott szignifikáns túlélési különbség.

4.4. PET/CT metabolikus paraméterek, PD-L1 és HPV/p16 státusz

A negyedik vizsgálatban 60 újonnan diagnosztizált szájgarati laphámrákos beteg adatait elemeztük; 32 beteg p16-negatív, 28 beteg p16-pozitív volt,

utóbbi csoportban 24 esetben igazolódott HPV DNS-pozitivitás. HPV DNS-pozitív szájgarati daganatokban a volumetrikus PET/CT paraméterek pozitív kapcsolatot mutattak a PD-L1-expresszióval. A primer tumor és nyaki metasztázisok együttes MTV- és TLG-értékei összefüggést mutattak a TPS-sel, és CPS>20 esetén is pozitív korreláció volt kimutatható.

Túlélési elemzésben a primer tumor TLG-je szignifikáns összefüggést mutatott a rövidebb túléléssel a teljes kohorszban, valamint a p16-negatív és p16-pozitív alcsoportokban is. Multivariáns Cox-regresszióban a primer tumor TLG-je független prognosztikai tényező maradt a p16-státusz, az MTV és a TNM7 tumorstádium figyelembevétele után. A primer tumor MTV-je kevésbé következetes kapcsolatot mutatott a túléléssel, ugyanakkor összefüggött a kemoirradiációt követő teljes remisszióval. A p16-pozitív, illetve HPV DNS-pozitív daganatok túlélése kedvezőbb volt, mint a p16-negatív eseteké.

5. Következtetések

1. A magyarországi fej-nyaki daganatos betegek betegkéslekedése jelentős, azonban önmagában nem bizonyult független túlélési prediktornak. A túlélést inkább a tumor lokalizációja, stádiuma és biológiai viselkedése határozza meg.
2. Szájgarati daganatokban a p16-pozitív és p16-negatív betegek késlekedési ideje nem különbözött szignifikánsan, ugyanakkor a tünettan eltért: p16-pozitív esetekben lényegesen gyakoribb volt a nyaki terime mint első panasz.
3. A preoperatív képalkotó vizsgálatok és az FNAC klinikailag hasznosak, de negatív eredményük nem zárja ki kellő biztonsággal a nyaki metasztázist. Ez különösen a klinikailag negatív nyak megítélésében jelent fontos döntési helyzetet.
4. Kemoirradiáció után az FDG-PET/CT elsősorban a reziduális nyaki betegség kizárásában értékes. A magas negatív prediktív érték alapján a negatív PET/CT lelet támogatja az obszervációt, és segíthet elkerülni a felesleges salvage nyaki disszekciót.
5. HPV-asszociált, illetve p16-pozitív szájgarati daganatokban a pozitív vagy bizonytalan PET/CT leletek értelmezése fokozott óvatosságot igényel, mivel a kezelés utáni eltérések reziduális daganatot utánozhatnak, és túlkezeléshez vezethetnek.
6. A PET/CT metabolikus vizsgálat azt mutatta, hogy a képalkotás az anatómiai staging és restaging szerepén túl prognosztikai, prediktív és immunbiológiai információt is hordozhat. A primer tumor TLG-je független prognosztikai tényezőnek bizonyult, míg a primer MTV kapcsolatban állt a kemoirradiáció utáni teljes remisszióval.

7. HPV-asszociált szájgarati daganatokban a volumetrikus PET/CT paraméterek pozitív kapcsolatot mutattak a PD-L1-expresszióval, ami arra utal, hogy a metabolikus képalkotás nem invazív módon tükrözheti a tumor immunológiai mikroklímájának bizonyos jellemzőit.

6. Saját publikációk jegyzéke

A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

Dános K, **Horváth A**, Kristóf E, Uri I, Besenczi B, Prekopp P, et al. Post-Radiation PET Shows Higher Diagnostic Accuracy in HPV-Negative Head and Neck Cancers. **Cancers** (Basel). 2026;18(8). DOI: 10.3390/cancers18081237 IF: 4,8

Horváth A, Uri I, Kristóf E, Lotz G, Kocsmár E, Gurbi B, et al. The correlation between FDG-PET metabolic parameters, PD-L1 expression and p16/HPV status in oropharyngeal cancers. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**. 2026;283(4):2475-2483. DOI: 10.1007/s00405-025-09982-w IF: 2,4

Dános K, **Horváth A**, Halász J, Tamás L, Polony G. Patient delay and its clinical significance among head and neck cancer patients in Hungary. **Pathology and Oncology Research**. 2023;29:1611206. DOI: 10.3389/pore.2023.1611206 IF: 2,3

Horváth A, Prekopp P, Polony G, Székely E, Tamás L, Dános K. Accuracy of the preoperative diagnostic workup in patients with head and neck cancers undergoing neck dissection in terms of nodal metastases. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**. 2021;278(6):2041-2046. DOI: 10.1007/s00405-020-06324-w IF: 3,236

Összesített IF a disszertációhoz kapcsolódó közlemények alapján: 12.736

A disszertációhoz nem kapcsolódó közlemények

Besenczi B, **Horváth A**, Uri I, Dános K. The effect of the COVID-19 pandemic on TNM status among head and neck cancer patients in Hungary. **Pathology and Oncology Research**. 2026;32. DOI: 10.3389/pore.2026.1612298
IF: 2,7

Dános K, Majoros M, Tóth L, Besenczi B, Aouf M, **Horváth A**, et al. Association Between Nutritional Status and Extranodal Extension of Lymph Node Metastases in Head and Neck Squamous Cell Cancers. **Nutrients**. 2026;18(4). DOI: 10.3390/nu18040706
IF: 5,8

Horváth A, Prekopp P, Dános K. Részleges gégeeltávolítás és rekonstrukció chondroma miatt. **Fül-Orr-Gégegyógyászat**. 2025;71(2):58-60.
IF: -

Uri I, **Horváth A**, Tamás L, Polony G, Dános K. Prognostic nutritional index (PNI) correlates with survival in head and neck cancer patients more precisely than other nutritional markers - real world data. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**. 2024;281(12):6599-6611. DOI: 10.1007/s00405-024-08865-w
IF: 2,2

Összesített IF az egyéb közlemények alapján: 10,7

Összesített IF: 23,436